

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Rubraca (rukaparib)

Utvärderad indikation

Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadium III och IV) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer som har pågående respons (fullständig eller partiell) efter avslutad första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

Förslag till begränsning

Subventioneras endast som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadium III och IV) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer som har pågående respons (fullständig eller partiell) efter avslutad första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika.

Förslag till villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Rubraca (rukaparib), filmdragerade tabletter, ATC-kod: L01XK03
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Patienter med avancerad höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer som har pågående respons (fullständig eller partiell) efter avslutad första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Cirka 650 patienter per år insjuknar i ovarialcancer. Företaget uppskattar att 150 patienter kommer att behandlas med Rubraca vid år fem.
Företagets prognostiserade försäljning	Marknadsandelarna förväntas växa succesivt. Företaget har prognostiserat den totala försäljningen för år fem till [-----] kronor.
Trepartsöverläggning	Ja. Inom ramen för trepartsöverläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användningen minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
Sista beslutsdag	2025-02-23

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Rubraca	200 mg	60 st	18 971,00	19 493,52
Rubraca	250 mg	60 st	18 971,00	19 493,52
Rubraca	300 mg	60 st	18 971,00	19 493,52

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Helene Plank (medicinsk utredare), Wilmer Larsson (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Rubraca och relevant jämförelsealternativ baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Eftersom sjukdomens svårighetsgrad därmed inte har betydelse för beslutet så gör TLV ingen bedömning av den.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Rubraca är Zejula vid monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer som har pågående respons (fullständig eller partiell) efter avslutad första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Zejula är liksom Rubraca en PARP-hämmare och ingår i läkemedelsförmånerna inom samma indikationsområde som Rubraca. Enligt det nationella vårdprogrammet för äggstockscancer rekommenderas Zejula är oavsett HRD-och BRCA-status; dvs. både om HRD-status är positiv/ okänd och/eller om det finns en BRCA-mutation. TLV har i tidigare utredning bedömt Zejula som ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ inom samma användningsområde (dnr 3733/2020). TLV anser därför att Zejula uppfyller kraven för klinisk relevans och kostnadseffektivitet för att utgöra relevant jämförelsealternativ.
Relativ effekt och säkerhet	Den relativa effekten mellan Rubraca och Zejula har utvärderats genom indirekta jämförelser; dels genom en nätverksmetaanalys (NMA), dels genom en förankrad matchad indirekt jämförelse (MAIC). Data för Rubraca i de två indirekta jämförelserna utgick från ATHENA-MONO, en randomiserad, dubbelblind fas III-studie. Effektdata för Zejula hämtades från de två randomiserade, dubbelblinda fas-III studierna PRIMA och PRIME i NMA och från PRIMA i MAIC. I jämförelsen mellan rukaparib och niraparib i NMA finns numeriska men inga statistiskt signifikanta skillnader avseende progressionsfri överlevnad (PFS) eller total överlevnad (OS). De numeriska skillnaderna pekar inte i någon entydig riktning för rukaparib eller niraparib. Konfidensintervallen för samtliga utfallsmått är breda och korsar ett. I MAIC visar den indirekta jämförelsen en signifikant effektördel för rukaparib avseende PFS i ITT-populationen, men inga signifikanta skillnader avseende övriga effektmått. Resultat från de indirekta jämförelserna ger inte stöd för att det skulle finnas någon betydande skillnad i effekt mellan behandlingarna. TLV betraktar därför behandlingseffekten med Rubraca och Zejula som jämförbar.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Kostnadsjämförelse.
Viktigaste kostnaderna	Läkemedelskostnader för Rubraca och Zejula.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är låg.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Mot bakgrund av att TLV bedömer att Rubraca har jämförbar effekt med Zejula baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskosten för Rubraca inte överstiger motsvarande kostnad för Zejula, med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelserna för Rubraca och Zejula.
Sammanvägd bedömning	Behandlingskostnaden för Rubraca överstiger inte den för Zejula när TLV beaktar respektive sidoöverenskommelse. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Rubraca ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning och villkor. Ansökan föreslås därför bifallas med begränsning och villkor.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Ovarialcancer (äggstockscancer).....	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	2
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	3
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	4
6.1	Kliniska studier	4
6.1.1	ATHENA-MONO	4
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt.....	11
6.2.1	Nätverksmetaanalys (NMA).....	11
6.2.2	Matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC).....	14
7	Hälsoekonomi	18
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	18
7.2	Kostnader	18
7.2.1	Dosering	18
7.2.2	Kostnader för läkemedlet	18
7.2.3	Monitoreringskostnader	19
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	21
8.1	Företagets kostnadsjämförelse	21
8.1.1	Antaganden i företagets kostnadsjämförelse	21
8.1.2	Resultatet i företagets kostnadsjämförelse	21
8.2	TLV:s kostnadsjämförelse	21
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse.....	21
8.2.2	Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse.....	21
8.2.3	Osäkerhet i resultaten	22
8.3	Samlad bedömning av resultaten	23
9	Regler och praxis.....	24
9.1	Den etiska plattformen	24
9.2	Författningstext m.m.	24
10	Referenser.....	25
	Bilagor.....	27
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	27

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om förmånsbegränsning för den ena av de två godkända användningsområden som Rubraca omfattas av; monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer som har pågående respons (fullständig eller partiell) efter avslutad första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användning av Rubraca minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

2 Ovarialcancer (äggstockscancer)

Ovarialcancer är ett samlingsnamn för elakartade tumörer som utgår från äggstockarna (ovarierna) eller de närliggande strukturerna, äggledare (tuba) och bukhinna (peritoneum) [1]. Cirka 90 procent av all ovarialcancer utgörs av maligna epiteliala tumörer [2]. Det finns fem huvudtyper. Dessa har olika riskfaktorer, förlopp, prognos och behandling och de olika huvudtyperna hanteras därför som fem skilda sjukdomar. Den vanligaste tumörtyper är höggradig serös ovarialcancer (HGSC) som utgör 70 procent av cancerfallen [2]. Dessa tumörer är vanligen snabbväxande, aggressiva och upptäcks oftast i ett avancerat stadium [2]. Höggradigt serösa tumörer karakteriseras av genetisk instabilitet och upp till 50 procent av de höggradigt serösa ovarialcancerfallen har defekter i reparationssystemet av DNA-dubbelsträngsbrott (s.k. homolog rekombination repair deficiency, HRD) [2].

Den mest kända riskfaktorn att drabbas av epitelial äggstockscancer är bärarskap av vissa genmutationer [2]. De mutationer som spelar roll för utvecklingen av äggstockscancer är antingen nedärvda eller förvärvade under kvinnans livstid (somatiska¹ mutationer) [2]. Cirka 15–20 procent av alla fall med äggstockscancer är ärftliga [2]. De flesta av dessa fall är kopplade till mutationer i BRCA²-generna [1]. Kvinnor med mutationer i BRCA-1 eller BRCA-2 generna har en ökad risk att drabbas av bröst-och ovarialcancer. HGSC är den vanligaste histologin vid BRCA-associerad äggstockscancer [2]. Patogena germline-varianter i BRCA_{1/2} förekommer hos drygt 20 procent av HGSC-fallen [2]. Genetisk screening rekommenderas till alla kvinnor med ovarialcancer [2]. Då det av behandlingsskäl är viktigt att identifiera både somatiska och ärftliga varianter i BRCA_{1/2} görs screening bäst genom provtagning av tumörvävnad från primärtumören, eventuellt i kombination med blodprov [2].

Cirka 650 fall diagnostiseras varje år i Sverige [1]. Medianåldern vid diagnos är 65 år [1]. Äggstockscancer har den högsta dödligheten bland de gynekologiska maligna tumörerna. Sannolikt beror detta på svårigheterna att upptäcka sjukdomen i tidigt skede, vilket innebär att majoriteten av alla fall diagnostiseras först vid spridd sjukdom (motsvarande FIGO-stadium IIB–IV) [2]. 5-årsöverlevnaden är ungefär 50 procent [2].

¹ Somatisk mutation innebär en genetisk förändring som uppstår i somatiska (kroppsegna) celler utom i könsceller. Somatiska mutationer överförs inte.

² BRCA (Breast CAncer. Proteiner) är proteiner som är involverade i reparation av DNA vid dubbelsträngsbrott på DNA.

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Rubraca och relevant jämförelsealternativ (se avsnitt 5) baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse/prisjämförelse. Eftersom sjukdomens svårighetsgrad därmed inte har betydelse för beslutet gör TLV ingen bedömning av den.

3 Läkemedlet

Rubraca innehåller den aktiva substansen rukaparib [3]. Den 24 maj 2018 beviljades Rubraca ett villkorat godkännande³ för försäljning inom Europeiska Unionen (EU) [4]. Den 9 november 2022 ändrades detta till ett standardgodkännande för försäljning [4]. Den ursprungliga indikationen omfattades av underhållsbehandling efter återfall på platinumbaserad kemoterapi. Den 15 november 2023 utvidgades indikationen till underhållsbehandling efter första linjens behandling med platinumbaserad kemoterapi [5].

3.1 Indikation

Rubraca är indicerat inom följande användningsområden:

- Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadium III och IV) höggradig epitelial ovarial⁴-, tubar⁵- eller primär peritoneal⁶ cancer som har pågående respons (fullständig eller partiell) efter avslutad första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika.
- Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig recidiverande höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer som har pågående respons (fullständig eller partiell) på behandling med platinumbaserad cytostatika.

Företagets ansökan avser den förstnämnda indikationen, dvs. första linjens underhållsbehandling.

3.2 Verkningsmekanism

Rukaparib blockerar aktiviteten hos poly (ADP-ribos) polymeraser (PARP), en grupp proteiner som hjälper till att reparera skadat DNA i celler (både normala celler och cancerceller) [4]. När PARP-proteinerna är blockerade kan de inte reparera skadat DNA i cancercellerna, vilket leder till att cellerna dör.

Celler där BRCA-funktionen är defekt eller defekter finns i det homologa rekombinationssystemet är känsligare för PARP-hämmare jämfört med celler där dessa system är intakta.

3.3 Dosering/administrering

Första linjens underhållsbehandling av avancerad ovarialcancer

Den rekommenderade dosen av Rubraca är 600 mg två gånger dagligen, vilket motsvarar en total dygnsdos på 1 200 mg [3]. Patienterna ska starta underhållsbehandlingen med Rubraca senast 8 veckor efter att de avslutat den sista dosen av den platinuminnehållande behandlingen. Patienter kan fortsätta behandling tills sjukdomsprogress, oacceptabel toxicitet eller avslutande av 2 års behandling.

³ Ett villkorat godkännande kan beviljas då underlaget inte är heltäckande, men indikerar att läkemedlets fördelar överväger dess risker och då det finns ett medicinskt behov att uppfylla. Ett villkorat godkännande kvarstår och förnyas årligen fram till dess att alla krav är uppfyllda avseende ytterligare data. Därefter kan godkännandet övergå till ett vanligt godkännande

⁴ Ovarialcancer innebär att canceren uppstår i äggstockarna.

⁵ Tubarcancer innebär att canceren uppstår i äggledarna.

⁶ Peritonealcancer innebär att canceren uppstår i bukhinnan som omger bukhålan.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtad från det senaste nationella vårdprogrammet för epitelial äggstockscancer⁷ [2].

Primärbehandling av avancerad ovarialcancer (stadium II-IV) är en kombination av kirurgi och läkemedel. Val av medicinsk behandling beror bland annat på riskstatus (låggriskgrupp, högriskgrupp) och mutationsstatus (BRCA, HRD). Låggriskgrupp definieras som patienter med stadium III som primäropererats till makroskopisk tumörfrihet. Högriskgrupp definieras som patienter med stadium III som har resttumör efter primärkirurgi; samtliga patienter som behandlats med NACT⁸; samtliga stadium IV och samtliga patienter som aldrig genomgått tumörreducerande kirurgi. BRCA-screening liksom kliniskt validerat HRD-test av tumören rekommenderas vid diagnos av epitelial äggstockscancer.

Standardbehandling är primärkirurgi, med makroskopisk tumörfrihet som mål, efterföljt av platinumbaserad cytostatikabehandling bestående av karboplatin och paklitaxel (175 mg/m²) givet var 3:e vecka i 6 cykler. Patienter med BRCA-positiv/HRD-positiv och BRCAwt⁹/okänd HRD-status höggradig äggstockscancer rekommenderas underhållsbehandling med PARP-hämmare, vid respons på platinumbaserad kombination. Högriskpatienter med BRCA-negativ/HRD-negativ äggstockscancer rekommenderas tillägg med bevacizumab till platinumbaserad kemoterapi, följt av underhållsbehandling med bevacizumab, som vid BRCA-positiv/HRD-positiv samt höggradig histologi kan kombineras med olaparib. Olaparib sätts in inom 8 veckor och niraparib inom 12 veckor efter avslutad cytostatikabehandling och pågår i 24 respektive 36 månader. Behandlingsrekommendationerna kan sammanfattas enligt nedan:

Låggriskgrupp

- Patienter med BRCAwt/HRD-positiv eller BRCAwt/okänd HRD-status med höggradig äggstockscancer och som svarat på platinumbaserad kemoterapi rekommenderas underhållsbehandling med niraparib.
- Patienter med BRCA-positiv höggradig äggstockscancer, stadium III–IV, och som svarat på platinumbaserad kemoterapi rekommenderas underhållsbehandling med olaparib eller niraparib.

Högriskgrupp

- Patienter med BRCAwt/HRD-negativ äggstockscancer och som behandlats med bevacizumab rekommenderas underhållsbehandling med bevacizumab i ytterligare 15 cykler.
- Patienter med BRCA-positiv eller BRCAwt/HRD-positiv höggradig äggstockscancer och som svarat på platinumbaserad kemoterapi rekommenderas underhållsbehandling med olaparib i kombination med bevacizumab.
- Patienter med BRCA-positiv höggradig äggstockscancer, stadium III–IV, och som svarat på platinumbaserad kemoterapi rekommenderas underhållsbehandling med olaparib eller niraparib.

5 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Zejula (niraparib) utgör relevant jämförelsealternativ till Rubraca. Företaget motiverar valet utifrån att Zejula ingår i läkemedelsförmånerna inom samma indikationsområde som Rubraca, och att Lynparza (olaparib) som också ingår i läkemedelsförmånerna

⁷ Nationellt vårdprogram för äggstockscancer med epitelial histologi, 2023-04-11 Version 4.2

⁸ NACT (neoadjuvant kemoterapi) innebär att kemoterapi ges innan kirurgi och syftar framför allt till att krympa tumören så att det blir lättare att operera bort den.

⁹ BRCAwt (BRCA vild typ) innebär att BRCA-mutation saknas.

inom samma indikationsområde antingen är mer begränsad till användningen eller ska användas i kombination med bevacizumab¹⁰. Företaget hänvisar till att de nationella behandlingsriktlinjerna, anger att patienter med stadium III och IV höggradig äggstockscancer som har svarat på första linjens platinumbaserad kemoterapi bör erhålla underhållsbehandling om HRD-status är positiv eller okänd och/eller om det finns en BRCA-mutation. Företaget framför att Zejula rekommenderas i alla dessa fall, medan både Zejula och Lynparza kan användas i fall där histologin bekräftar en BRCA-mutation och/eller HRD-positiv status.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Zejula är den av TLV senaste utvärderade PARP-hämmaren (dnr 3733/2020) vid första linjens underhållsbehandling efter svar på platinumbaserad kemoterapi. I ärendet för Zejula utvärderades patienter med och utan BRCA-mutation mot Lynparza respektive ingen behandling beroende på mutationsstatus. För patienter med BRCA-mutation blev kostnaden för användning av Zejula inklusive sidoöverenskommelse lägre än kostnaden för Lynparza. För patienter utan BRCA-mutation bedömdes kostnaden per vunnet QALY inklusive sidoöverenskommelse som rimlig för sjukdomstillståndet i fråga. TLV bedömde därför Zejula som en kostnadseffektiv behandling. Zejula rekommenderas i det nationella vårdprogrammet för äggstockscancer [2]. TLV bedömer mot denna bakgrund att Zejula är det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet till Rubraca och ska därför utgöra relevant jämförelsealternativ till Rubraca.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att Zejula utgör relevant jämförelsealternativ till Rubraca för den indikation som utvärderas i detta ärende.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

Företagets underlag består av en randomiserad, dubbelblind fas III-studie, ATHENA-MONO [6, 7]. Det saknas kliniska studier som direkt jämför effekten av rukaparib med relevant jämförelsealternativ. Relativ effekt utvärderas av företaget genom indirekta jämförelser initialt i form av en nätverksmetaanalys (NMA)¹¹ och sedan i form av en matchad justerad indirekt jämförelse (matching adjusted indirect comparison, MAIC)¹².

6.1 Kliniska studier

6.1.1 ATHENA-MONO

ATHENA (NCT03522246) är en randomiserad, dubbelblind fas III-studie bestående av fyra behandlingsarmar [6, 7]. Studien har två separata jämförelser som utvärderar rukaparib mo-

¹⁰ Indikationen för Lynparza vid första linjens underhållsbehandling är: i) underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadie III och IV) BRCA1/2-muterad (germline och/eller somatisk) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter avslutad första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling. ii) underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadie III och IV) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter avslutad första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling i kombination med bevacizumab och vars cancer är associerad med en positiv status för defekt homolog rekombination (HRD) som definieras antingen av en BRCA1/2-mutation och/eller genomisk instabilitet.

¹¹ Nätverksmetaanalys (NMA) innebär att flera parvisa jämförelser görs parallellt direkt eller indirekt, och ger uppskattningar av de relativa effekterna mellan två interventioner i nätverket.

¹² Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) innebär att det görs en justering för att minska eller ta bort skillnader i baslinjekarakteristika mellan de ingående studierna. Matchning syftar till att utfallen av behandlingarna ska kunna jämföras hos mer likvärdiga studiepopulationer.

noterapi (ATHENA–MONO) respektive rukaparib + nivolumab (ATHENA–COMBO) som underhållsbehandling efter svar på första linjens behandling (kirurgi och platinumbaserad kemoterapi) för patienter med nyligen diagnostiserad avancerad äggstockscancer. Aktuellt för denna utredning är ATHENA–MONO (rukaparib vs placebo). Datauttag finns från 23 mars 2022, 9 mars 2023 och 17 maj 2024. I tabell 1 redovisas en sammanfattning av studien.

Tabell 1. Sammanfattning av ATHENA-MONO (brytpunkt 23 mars 2022)

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
ATHENA-MONO Monk et al. 2022 [7] EMA 2023 [5]	Randomiserad, dubbelblind fas III-studie Arm B: Rukaparib po 600 mg bid + Placebo iv Arm D: po placebo + iv placebo	Placebo	Patienter ≥18 år med nydiagnostiserad, avancerad (stadium III/IV), höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer. N=538 Arm B: n=427 Arm D:n=111	PFS (prövarbedömd), primärt effektmått Rukaparib 20,2 mån Placebo 9,2 mån OS (sekundärt effektmått) Rukaparib 38,8 mån Placebo: NR

PFS=progressionsfri överlevnad, OS=total överlevnad, ITT=intention to treat, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, bid=två gånger dagligen, po=peroralt, iv= intravenöst, NR=not reached / ej uppnådd

Metod

ATHENA-MONO inkluderade vuxna (≥18 år) patienter med nydiagnostiserad, histologiskt bekräftad, avancerad (stadium III-IV), höggradig epitelial ovarial-, tubar eller primär peritoneal cancer (tillsammans definierad som ovarialcancer). Patienterna hade avslutat första linjens platinumbaserad kemoterapi och kirurgi, och svarat på denna behandling. Respons definierades som avsaknad av tecken på sjukdomsprogression eller genom stigande CA-125¹³ (enligt riktlinjer från GCIG¹⁴) när som helst under första linjens behandling; och antingen inga tecken på mätbar sjukdom enligt RECIST v1.1 vid komplett resektion efter kirurgi, eller en respons (fullständig eller partiell) vid mätbar sjukdom efter kirurgi och före cytostatikabehandling, eller en GCIG CA-125-respons vid icke-mätbar sjukdom i samma situation [8, 9]. Tidigare behandling för ovarialcancer, förutom första linjens kemoterapi, var inte tillåten. Användning av bevacizumab var tillåten under kemoterapifasen, men inte som underhållsbehandling (dvs. mellan avslutad platinakur och start av behandling i studien eller under behandling i studien). Patienterna hade erhållit 4 till 8 cykler av första linjens platinumbaserad kemoterapi inklusive minst 4 cykler av en platinum-taxankombination. Patienterna hade även genomgått cytoreduktiv kirurgi¹⁵ antingen före kemoterapi (primär kirurgi) eller efter neoadjuvant kemoterapi (intervallkirurgi). Innan inklusion i studien testades för HRD-status (dvs. BRCA-mutation och LOH¹⁶) på tumörvävnad eller screeningbiopsi för central laboratorieanalys. Ett BRCA-resultat krävdes (positivt eller negativt). Endast patienter med ECOG¹⁷ funktionsstatus 0-1 inkluderades i studien. Studieöversikt över ATHENA-MONO visas i Figur 1.

¹³ CA-125 är ett antigen i form av ett glykoprotein, som definieras av en monoklonal antikropp. CA 125 är oftast förhöjt vid epitelial ovarial/tubarcancer.

¹⁴ GCIG (Gynecologic CancerIntergroup) är den internationella samarbetsorganisationen för kliniska prövningar vid gynekologisk cancer. GCIG-kriterierna för CA 125 rekommenderas i kliniska prövningar och rutinpraxis, för responsevärdering. I definitionerna skall alla värden < 15 Enh/mL betraktas som 15 Enh/mL, för att inte förändringar i normalområdet ska tolkas som "respons" eller "progress". Hos patienter som först opereras och sedan får kemoterapi speglar markkörtrenden i serum den sammanlagda effekten av kirurgi och kemoterapi.

¹⁵ Cytoreduktiv kirurgi är ett kirurgiskt ingrepp som syftar till att minska mängden cancerceller i bukhålan för patienter med spridd cancer i bukhålan.

¹⁶ Loss of heterozygosity (LOH) innebär en förlust av en allel vid ett specifikt genläge, till följd av deletionsmutation, eller förlust av ena kromosomen i ett kromosompar, vilket resulterar i hemizygoter. Om detta sker på en tumörsuppressorgenplats där en allel redan är defekt kan det leda till tumörömvandling.

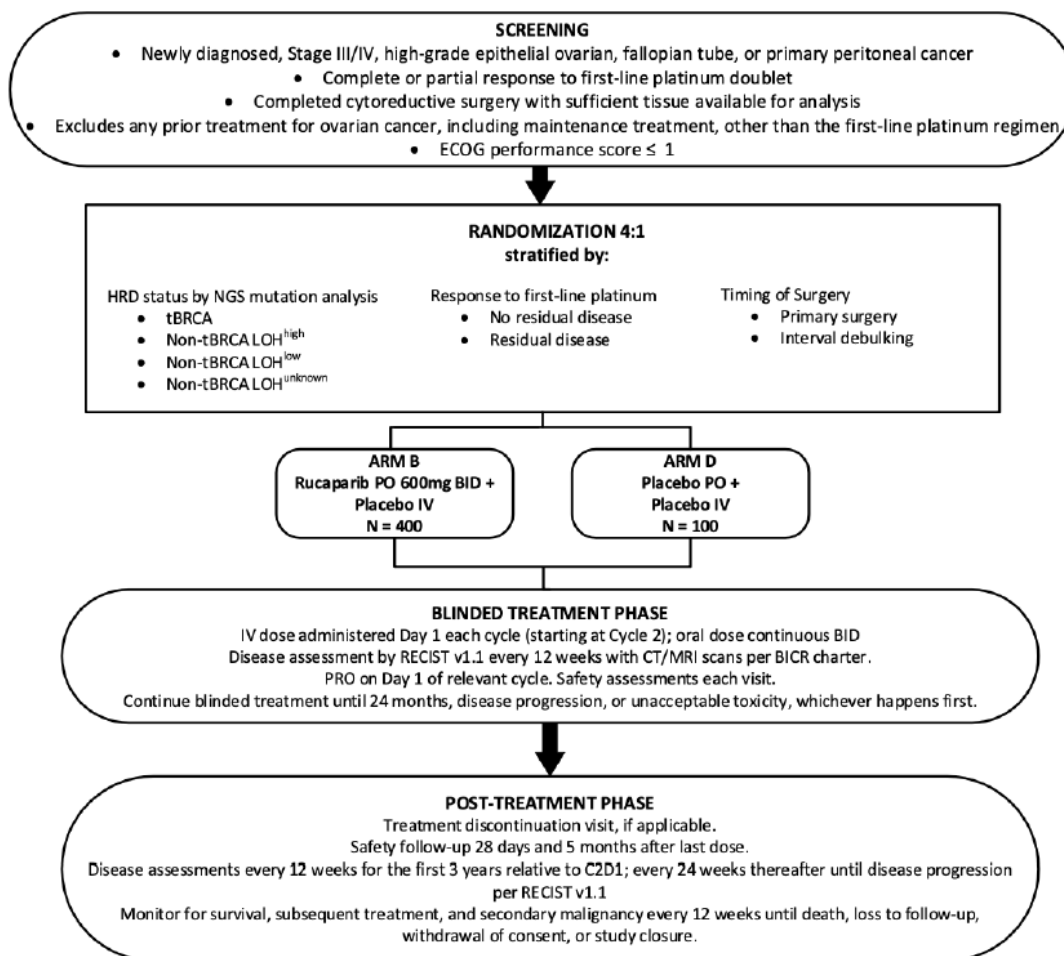
¹⁷ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) poäng är en skala som går från 0-5. 0 motsvarar en asymtomatisk person som kan vara fullt aktiv, 1 motsvarar en person med symptom som är begränsad vid ansträngande aktivitet men är rörlig och klarar av lättare eller stillasittande aktivitet. 2-5 motsvarar personer med en sjunkande förmåga till daglig aktivitet där man är mindre än 50 procent vilande samt arbetsoförmögen men med förmåga att ta hand om sig själv (2), till mer än 50 procent vilande med begränsad förmåga att ta hand om sig själv (3), till sängbunden (4) och som sista steg död (5).

Alla patienter randomiserades inom 8 veckor efter den första dagen på den sista kemoterapi-cykeln. Patienternas randomiserades (4:1) till att få rukaparib-tabletter 600 mg två gånger dagligen eller placebo tabletter två gånger dagligen med start första dagen i första cykeln. Patienterna fick även placebo intravenöst var fjärde vecka med start första dagen i andra cykeln 28-dagars cykler¹⁸. Behandling påbörjades 3 dagar efter randomisering. Behandlingen med rukaparib kunde fortsätta till 24 månader efter påbörjad placebo intravenös administrering, sjukdomsprogression, död eller oacceptabel toxicitet. Överkorsning av patienter från placebo-till rukaparibarmen var inte tillåtet. Patienter i placeboarmen med sjukdomsprogression behandlades enligt klinisk praxis, inklusive andra linjens kemoterapi. Randomiseringen stratifierades utifrån sjukdomsstatus efter kemoterapi (resttumör vs ingen resttumör), tidpunkten för kirurgi (primärkirurgi vs intervallkirurgi [interval debulking]) samt biomarkörstatus. Biomarkörstatus fastställdes med ett test för HRD där positiv biomarkörstatus var en tumör med HRD definierad som förekomst av skadlig BRCA-mutation i tumören [tBRCA] eller tBRCA av vildtyp (tBRCAwt)/hög genomisk förlust av heterozygositet (LOHhigh), och negativ biomarkörstatus var en tumör utan HRD, definierad som tBRCAwt/låg genomisk LOH (LOHlow).

Sjukdomsstatus bedömdes utifrån RECIST¹⁹ v1.1 och utfördes vid screening, var 12:e vecka i förhållande till dag 1 i cykel 2 de första 3 åren och var 24:e vecka därefter fram till sjukdomsprogression. Primärt effektmått var prövarbedömd progressionsfri överlevnad (invPFS) enligt RECIST v1.1. Viktiga sekundära effektmått var total överlevnad (OS) och objektiv svarsfrekvens (ORR) hos patienter med mätbar sjukdom vid baslinjen. Ytterligare ofallsmått var PFS bedömd av oberoende granskningskommitté (independent review committee) (ircPFS) enligt RECIST v1.1 och progressionsfri överlevnad 2 (PFS2), tid från randomisering till andra progression eller död.

¹⁸ Intravenöst placebo administrerades dag 1 av varje 28-dagarscykel, med början på cykel 2. Denna regim valdes för att matcha doseringsregimen för nivolumab.

¹⁹ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) är en samling regler som definierar tumörrespons, partiell tumörrespons och progression. Komplet tumörrespons definieras som att alla lesioner försvunnit. Progression definieras som en ökning av minst 20 procent av summan av de längsta diametrarna av lesionerna jämfört med det minsta värdet som registrerats sen startvärdet bestämdes samt att ökningen ska vara minst 5 mm eller uppkomsten av en eller flera nya lesioner. Partiell tumörrespons motsvarar en minskning av summan av de längsta diametrarna av lesionerna med minst 30 procent jämfört mot startvärdet.



Figur 1. Studieöversikt över ATHENA-MONO

Resultat

Företaget har presenterat resultat för ITT-populationen och för subgrupperna med HRD och BRCA-mutation. I och med att ansökan och utvärderingen från TLV:s sida avser hela populationen oavsett HRD/BRCA-status presenteras endast resultat från ITT-populationen. Resultaten kommer från databrytpunkt 23 mars 2022 och 9 mars 2023 [5, 7]. Medianuppföljningstiden var 26,1 månader (intervall: 25,8, 26,9) för rukaparib vs 26,2 månader (intervall: 24,0, 27,7) för placebo.

Totalt randomiserades 538 patienter till studien; 427 patienter i rukaparibgruppen och 111 patienter i placebogrupperna. Klinisk effekt utvärderades hos alla patienter som randomiserades. Tre patienter som randomiserades avbröt behandlingen innan de fick något oralt studieläkemedel. Därför bestod säkerhetspopulationen av 535 patienter som hade påbörjat behandlingen. Vid brytpunkt för datainsamling hade 360 (rukaparib, n=271, placebo, n=89) avbrutit behandlingen. Vanligaste orsaken till avbruten behandling var sjukdomsprogression (rukaparib, 175/427 [41,0 %]; placebo, 72/111 [64,9 %]).

Medianbehandlingslängden var 14,7 (intervall: 0,1-32,7) månader i rukaparibgruppen och 9,9 (intervall: 0,9-25,9) månader i placebogrupperna. Mediandosintensiteten var 0,88 (IQR²⁰: 0,680; 0,995) respektive 1,00 (IQR: 0,970; 1000).

Demografi och baslinjekaraktäristika för patienterna redovisas i tabell 2 nedan.

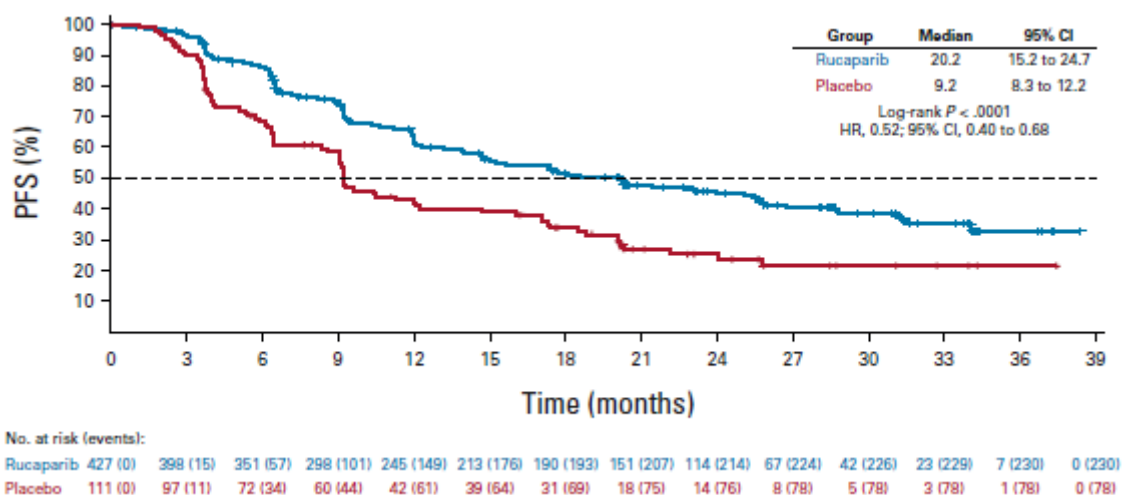
²⁰ Interquartil range (IQR), interkvartilintervallet är ett mått på spridningen och anger intervallet mellan den 25:e och 75:e percentilen av fördelningen, där den 25:e och 75:e percentilen är de nivåer under vilka 25 respektive 75 % av observationerna återfinns.

Tabell 2. Demografi och baslinjekaraktäristika för ITT-studiepopulationen i ATHENA-MONO

Demografiska och kliniska karaktäristika	Rukaparib n=427	Placebo n=111
Ålder median / medel (intervall) år	61,0 / 60,3 (30-83)	61,0 / 61,1 (31-80)
Åldersintervall antal (%)		
<65	270 (63,2)	68 (61,3)
65-74	130 (30,4)	33 (29,7)
≥74	27 (6,3)	10 (9,0)
Funktionsstatus ECOG PS antal (%)		
0	295 (69,1)	76 (68,5)
1	131 (30,7)	35 (31,5)
Sjukdomsstadium FIGO antal (%)		
III	323 (75,6)	78 (70,3)
IV	104 (24,4)	33 (29,7)
Cancertyp antal (%)		
Epitelial ovarialcancer	336 (78,7)	85 (76,6)
Äggledare	50 (11,7)	18 (16,2)
Primär peritoneal	41 (9,6)	8 (7,2)
Histologi, antal (%)		
Serös	384 (89,9)	106 (95,5)
Endometroid	13 (3,0)	1 (0,9)
Klarcellig	13 (3,0)	2 (1,8)
Blandad	10 (2,3)	1 (0,9)
Annan	7 (1,6)	1 (0,9)
Kirurgiskt svar antal (%)		
Fullständig resektion	263 (61,1)	73 (65,8)
Mikroskopiskt kvarvarande sjukdom (<1 cm)	81 (19,0)	15 (13,5)
Makroskopiskt kvarvarande sjukdom (≥1 cm)	83 (19,4)	23 (20,7)
Radiologiskt svar efter första linjen platinumkemoterapi, antal (%)		
Ingen kvarvarande sjukdom efter kirurgi	224 (52,5)	64 (57,7)
Komplett svar, CR	73 (17,1)	11 (9,9)
Partiellt svar, PR	76 (17,8)	22 (19,8)
Ej mätbart / annat (Svar baserat på CA-125)	54 (12,6)	14 (12,6)
CA-125 inom normal nivå, antal (%)	371 (86,9)	100 (90,1)
Antal cykler av platinumkemoterapi antal (%)		
4 till < 6 cykler	26 (6,1)	8 (7,2)
6-8 cykler	401 (93,9)	103 (92,8)
Tidigare behandling med bevacizumab antal (%)	84 (19,7)	12 (10,8)
Tidpunkt för kirurgi		
Primärkirurgi	209 (48,9)	54 (48,6)
Intervallkirurgi	218 (51,1)	57 (51,4)
Sjukdomsstatus efter kemoterapi		
Ingen kvarvarande sjukdom	322 (75,4)	82 (73,9)
Kvarvarande sjukdom	105 (24,6)	29 (26,1)
HRD-status		
BRCA-mutation	91 (21,3)	24 (21,6)
BRCAt/LOH hög	94 (22,0)	25 (22,5)
BRCAt/LOH låg	189 (44,3)	49 (44,1)
BRCAt/LOH intermediär	53 (12,4)	13 (11,7)

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Primärt effektmått i studien var prövarbedömd PFS (invPFS). PFS definierades som tiden från randomisering till sjukdomsprogression +1 dag, bedömd av prövare enligt RECIST v1.1-kriterier, eller död. En statistiskt signifikant längre invPFS demonstrerades för patienter som behandlats med rukaparib jämfört med placebo. Median invPFS var 20,2 månader i rukaparibgruppen och 9,2 månader i placebogrupper (HR=0,52; 95 % KI: 0,40- 0,68; p<0,0001). Vid 24 månader var cirka 45 procent progressionsfria i rukaparibgruppen vs cirka 25 procent i placebogrupper. Kaplan Meierkurvor över invPFS redovisas i figur 2 nedan.

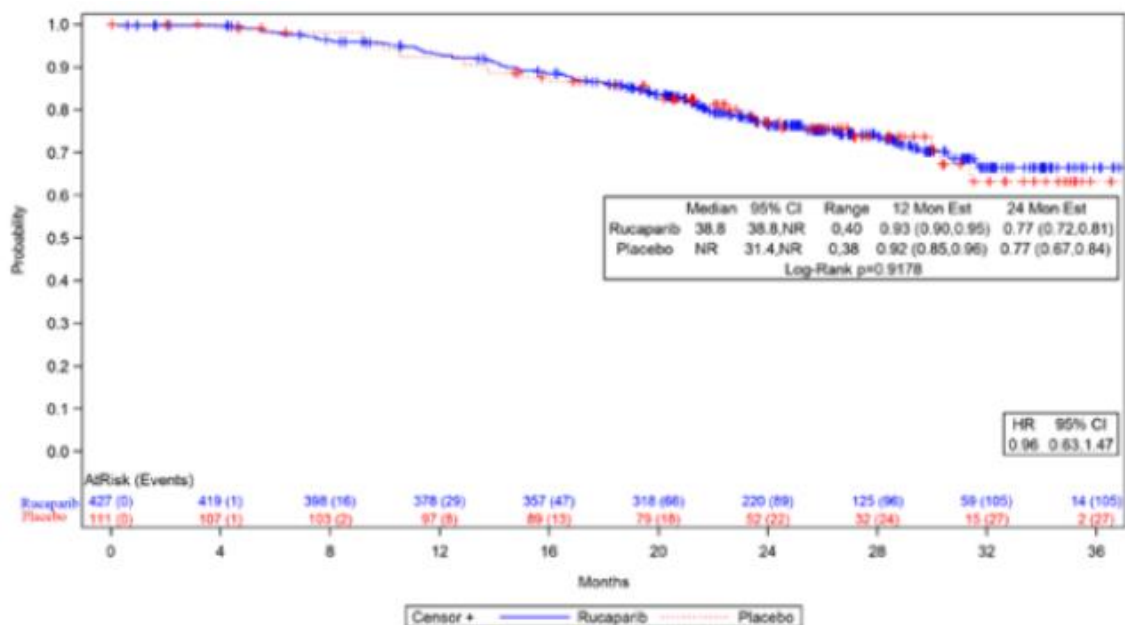


Figur 2. Kaplan Meierkurvor för invPFS över tid (månader) för rukaparib vs placebo för ITT-populationen. Brytpunkt för datainsamling var mars 2022. I grafen redovisas antal individer fortfarande i riskzon. Förkortningen CI står för konfidensintervall.

Känslighetsanalyser av PFS överensstämde med den primära analysen. Subgruppsanalyser utifrån egenskaper vid baslinjen överensstämde också med huvudanalysen. Varje subgrupp visade längre PFS med rukaparib jämfört med placebo och statistiskt signifikanta resultat erhöles i de flesta av subgruppsanalyserna. Endast subgruppsanalyser med mindre antal patienter uppnådde inte statistisk signifikans.

Total överlevnad (OS)

Total överlevnad (OS) definierades som tiden från randomisering till död +1 dag. Vid tidpunkten för första brytdatum (mars 2022) var OS-data omogna med endast 25 procent av händelserna (133/538). Vid tidpunkten för nästa brytdatum (mars 2023), var mognaden 35 procent (186/538). Inga statistiska skillnader fanns mellan grupperna. Vid första databrytpunkten var median OS 38,8 månader i rukaparibgruppen och ej uppnådd i placebogruppen (HR=0,96, 95% KI: 0,63, 1,47; $p=0,8688$). Vid den senare databrytpunkten var OS ej uppnådd i rukaparibgruppen och 46,2 månader i placebogruppen (HR=0,83, 95% KI: 0,58, 1,17; $p=0,2804$). Kaplan Meierkurvor över OS redovisas i figur 3 nedan.



Figur 3. Kaplan Meierkurvor för OS för rukaparib vs placebo för ITT-populationen. Brytpunkt för datainsamling var mars 2022. I grafen redovisas antal individer fortfarande i riskzonen. Förkortningen CI står för konfidensintervall.

I tabell 3 redovisas en sammanfattning över resultaten avseende PFS och OS i ITT-populationen.

Tabell 3. Översikt över PFS och OS från ATHENA-MONO vid databrytpunkt mars 2022 och mars 2023

Utfallsmått	Tidpunkt för datauttag	Rucaparib n=427	Placebo n=111	Hasardkvot (95% KI)
invPFS median månader (95% KI)	Mars 2022	20,2 (15,2, 24,7)	9,2 (8,3, 12,2)	0,52 (0,40, 0,68); p=<0,0001
ircPFS median månader (95% KI)	Mars 2022	25,9 (16,8, NR)	9,1 (6,4, 9,7)	0,47 (0,36, 0,63); p=<0,0001
PFS2 median månader (95% KI)	Mars 2022	36,0	26,8	0,84 (0,63, 1,13); p=0,2441
OS median månader (95% KI)	Mars 2022	38,8 (38,8, NR)	NR (31,4, NR)	0,96 (0,63, 1,47); p=0,8688
OS median månader (95% KI)	Mars 2023	NR	46,2 [-----]	0,83 (0,58, 1,17); p=0,2804

invPFS=progressionsfri överlevnad bedömd av prövare, ircPFS=progressionsfri överlevnad bedömd av oberoende granskningskommitté, PFS2=progressionsfri överlevnad 2, OS=total överlevnad, NR=not reached / ej uppnådd, KI=Konfidensintervall

Biverkningar

För det stora flertalet (96,7%) av studiedeltagarna i ATHENA-MONO i rukaparibgruppen rapporterades minst en biverkan. De vanligaste rapporterade biverkningarna var asteni/trötthet (55,8 %), illamående (56,2 %), anemi eller sänkt hemoglobin (46,6 %) och förhöjt ALAT/ASAT (42,6 %). De flesta biverkningar var av grad 1-2. Incidensen av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 ≥ var 43,5 procent i rukaparibgruppen. Vanligast rapporterade biverkningar av grad 3 ≥ var anemi eller sänkt hemoglobin (27,3%), anemi (27,1%), neutropeni eller minskat neutrofilantal (12,9 %).

Behandlingsuppehåll av oralt studieläkemedel på grund av en behandlingsrelaterad biverkan inträffade hos 60,7 procent av patienterna i rukaparibgruppen. Omkring hälften (49,4%) av rukaparib-behandlade patienter justerade dos på grund av behandlingsrelaterade biverkningar. Femtio patienter i rukaparibgruppen (11,8%) avbröt behandlingen på grund av uppkomna behandlingsrelaterade biverkningar.

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt

Eftersom inga studier direkt jämför rukaparib med det relevanta jämförelsealternativet niraparib har den relativa effekten utvärderats genom indirekta jämförelser (indirect treatment comparison, ITC). Företaget har skickat in två typer av ITC; initialt en nätverksmetaanalys (NMA), och sedan en matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC) som företaget ansåg som mer lämplig pga. heterogenitet i effektmodifierare. Ingen av dessa analyser är publicerade.

6.2.1 Nätverksmetaanalys (NMA)

Inför NMA gjordes en systematisk litteratursökning (SLR) för att identifiera studier där jämförelsealternativet ingått. I tabell 4 redovisas en översikt över de underlag som inkluderades i NMA.

Tabell 4. Översikt över dataunderlaget för ATHENA-MONO, PRIMA och PRIME

Studie	Källa	Databrytpunkt	Median uppföljningstid	Populationer (randomiserade)
ATHENA-MONO	Monk 2021 [6] Monk 2022 [7]	23 mars 2022	26,1 mån (rukaparib) 26,2 mån (placebo)	rukaparib n=427 vs placebo n=111
	EMA 2023 [5]	23 mars 2022 9 mars 2023	NA	
PRIMA	González-Martín 2019 [10] O'Ceirbhail 2022 [11] Herzog 2023 [12] Mirza 2023 [13]	17 maj 2019	13,8 mån	niraparib n=487 vs placebo n=246
	González-Martín 2023 [14]	17 november 2021	41,6 mån (niraparib) 41,9 mån (placebo)	
PRIME	Li 2023 [15]	30 september 2021	För PFS 27,5 mån (niraparib) 27,6 mån (placebo)	niraparib n=255 vs placebo n=129

NA=not available / ej tillgängligt

I NMA hämtades data för rukaparib från ATHENA-MONO och data för niraparib från PRIMA respektive PRIME. Placebo och bästa understödjande behandling (BSC) utgjorde det gemensamma jämförelsealternativet i NMA.

ATHENA-MONO [5, 7], PRIMA [10, 13, 14] och PRIME [15] var alla randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, fas-III-studier. Samtliga studier utvärderade underhållsbehandling med PARP-hämmare jämfört med placebo och BSC. I studierna ingick vuxna patienter med histologiskt bekräftad ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer med hög malignitet. I samtliga studier krävdes att patienterna hade sjukdom i avancerat stadium, dvs. stadium III eller IV enligt FIGO-klassificeringen. För var och en av studierna inkluderades patienter som hade erhållit platinumbaserad kemoterapi som första linjens behandling. Antalet tidigare behandlingscykler med kemoterapi var 4-8 i ATHENA-MONO och 6-9 i PRIMA och PRIME. I ATHENA-MONO randomiserades patienterna inom 8 veckor efter sin senaste kemoterapidosis (sista infusionsdagen), och för PRIMA och PRIME, skedde randomisering inom 12 veckor från dag 1 av den sista kemoterapicykeln. Svar på första linjens platinumbaserad kemoterapi var ett inklusionskriterium i alla studier. Det fanns skillnader avseende typ av respons och hur respons definierades. I ATHENA-MONO definierades svar som ingen sjukdomsprogression eller ökning av CA-125-nivåer (enligt prövare) och ett fynd av något av följande: i) inga tecken på mätbar sjukdom enligt RECIST v1.1 (om fullständig resektion/RO-resektion²¹ under primär el-

²¹ Ro resektion indikerar en mikroskopiskt marginalnegativ resektion, där ingen grov eller mikroskopisk tumör finns kvar i den primära tumörbädden.

ler uppskjuten cytoreduktion), ii) PR eller CR enligt RECIST v1.1 (om mätbar sjukdom var närvarande efter operation och före kemoterapi) eller iii) CA-125-svar enligt till GCIG²² (om endast icke-mätbar sjukdom var närvarande efter operation och före kemoterapi). I PRIMA och PRIME krävdes CR eller PR på första linjens behandling efter tre eller fler behandlingscykler (enligt prövare). Var och en av de analyserade studierna krävde mätning av CA-125-nivåer före behandling.

Progressionsfri överlevnad utgjorde det primära effektmåttet och definierades på samma sätt i samtliga studier; tiden från randomisering till sjukdomsprogression (enligt RECIST v1.1.) eller död. I samtliga studier ingick PFS både bedömd av prövare och av oberoende granskningskommitté.

I PRIMA startade patienterna initialt med en fast dos (FSD) på 300 mg en gång dagligen. I linje med produktresumén för niraparib, som innebär att dosering påbörjas vid en individuell anpassad dos (ISD) beroende på patientens kroppsvikt och trombocytantal²³ gjordes en protokolländring efter studiestart. I ISD-gruppen startade en andel på 200 mg (78%) och en andel på 300 mg (22%) enligt bedömningsrapport från CHMP. I NMA har företaget utgått från ISD-populationen, vilket är det resultat som redovisas i nedan.

Sammantaget bedömde företaget att patientpopulationerna i studierna likartade avseende patientkaraktäristika, men att det fanns vissa skillnader. I ATHENA-MONO och PRIMA var medianåldern 61 år respektive 62 år. I PRIME var patienterna omkring 10 år yngre med en medianålder på 53 år. I både ATHENA-MONO och PRIMA hade majoriteten (70-80%) av patienterna ECOG 0. I PRIME observerades ett omvänt samband där merparten (60%) av de inkluderade patienterna hade ECOG funktionsstatus 1 trots det faktum att studie inkluderade yngre patienter än i de andra studierna. Demografi och baslinjekaraktäristika för studiepopulationerna i NMA beskrivs i tabell 5 nedan.

²² GCIG (Gynecologic CancerIntergroup) är den internationella samarbetsorganisationen för kliniska prövningar vid gynekologisk cancer. GCIG-kriterierna för CA 125 rekommenderas i kliniska prövningar och rutinpraxis, för responseevaluering. I definitionerna skall alla värden < 15 Enh/mL betraktas som 15 Enh/mL, för att inte förändringar i normalområdet ska tolkas som "respons" eller "progress". Hos patienter som först opereras och sedan får kemoterapi speglar markörtrenden i serum den sammanlagda effekten av kirurgi och kemoterapi.

²³ En startdos på 200 mg rekommenderades till patienter med en kroppsvikt <77 kg eller trombocytantal <150 000/µl vid baslinjen och en startdos på 300 mg rekommenderades till patienter med en kroppsvikt ≥77 kg eller trombocytantal ≥150 000/µl vid baslinjen.

Tabell 5. Demografiska data och baslinjekaraktäristika för studiepopulationen i ATHENA-MONO, PRIMA och PRIME

Demografiska och kliniska karaktäristika	ATHENA-MONO (ITT)		PRIMA (ISD)		PRIME (ITT)	
	Rukaparib n=427	Placebo n=111	Niraparib n=170	Placebo n=88	Niraparib n=255	Placebo n=129
Ålder median, år (intervall)	61,0 (30-83)	61,0 (31-80)	63,0 (39-85)	60,5 (33-82)	53 (32-77)	54 (33-77)
ECOG (%)						
0	69,1	68,5	67,1	68,2	38,4	40,3
1	30,7	31,5	32,9	31,8	61,6	59,7
Sjukdomsstadium (%)						
III	75,6	70,3	67,1	62,5	71,4	72,9
IV	24,4	29,7	32,9	37,5	28,6	27,1
Cancertyp						
Epitelial ovarial	78,7	76,6	81,8	80,7	89,8	90,7
Äggledare	11,7	16,2	8,2	6,8	7,5	7,0
Primär peritoneal	9,6	7,2	10,0	12,5	2,7	2,3
Histologi						
Serös	89,9	95,5	-	-	99,2	99,2
Endometroid	3,0	0,9	-	-	0,8	0
Klarcellig	3,0	1,8	-	-	-	-
Blandad	2,4	0,9	-	-	-	-
Annan	1,6	0,9	-	-	0	0,8
Kirurgiskt svar (%)						
Fullständig resektion	61,6	65,8	-	-	-	-
Mikroskopiskt kvarvarande sjukdom (<1 cm)	19,0	13,5	-	-	75,7	81,8
Makroskopiskt kvarvarande sjukdom (≥1 cm)	19,4	20,7	-	-	14,1	10,9
Avsaknad av data	-	-	-	-	10,2	7,8
Radiologiskt svar efter första linjen kemoterapi (%)						
Ingen kvarvarande sjukdom efter kirurgi	52,5	57,7	-	-	-	-
Komplett svar, CR	17,1	9,9	61,2	62,5	83,1	79,8
Partiellt svar, PR	17,8	19,8	38,8	37,5	16,9	20,2
Svar baserat på CA-125	12,6	12,6	-	-	-	-
CA-125 inom normal nivå (%)	86,9	90,1	-	-	98,8	99,2
Tidpunkt för kirurgi						
Primärkirurgi	48,9	48,6	-	-	-	-
Intervallkirurgi	51,1	51,4	-	-	-	-
Sjukdomsstatus efter kemoterapi						
Ingen kvarvarande sjukdom	75,4	73,9	-	-	-	-
Kvarvarande sjukdom	24,6	26,1	-	-	-	-
Antal cykler av platinumkemoterapi (%)						
4 till < 6 cykler	6,1	7,2	-	-	-	-
6-8 cykler	93,9	92,8	-	-	-	-
BRCA1-mutation	14,1	13,5	-	-	-	-
BRCA2-mutation	7,3	8,1	-	-	-	-
BRCAwt	78,7	78,4	-	-	34,5	47,3

I tabell 6 presenteras en översikt över utfallsmåtten PFS och OS. För rukaparib har företaget hämtat PFS-och OS-data från databrytpunkterna mars 2022 och mars 2023 i ATHENA-MONO. PFS-data för niraparib togs från PRIMA (databrytpunkt maj 2019 och november 2019) och PRIME (databrytpunkt september 2021). Företaget inkluderade inte OS-data från PRIMA i NMA, utan enbart OS-data från PRIME ingick i analysen.

Tabell 6. Översikt över PFS och OS-data från ATHENA-MONO, PRIMA och PRIME och den relativa behandlingseffekten mellan rukaparib och niraparib som företaget utgick från i NMA

	ATHENA-MONO		PRIMA (ISD)		PRIME		Hasardkvot (95% KI)
	Rukaparib n=427	Placebo n=111	Zeजूla n=170	Placebo n=88	Niraparib n=255	Placebo n=219	
invPFS median månader HR (95% KI)	20,2 vs 9,2 0,52 (0,40, 0,68)		11,4 vs 8,2 0,68 (0,48, 0,96)		27,6 vs 8,4 0,47 (0,36, 0,62)		[-----]
ircPFS median månader HR (95% KI)	25,9 vs 9,1 0,47 (0,36, 0,63)		NA vs NA 0,69 (0,48, 0,98)		24,8 vs 8,3 0,45 (0,34, 0,60)		[-----]
PFS längsta tillgängliga median uppföljningsperiod månader HR (95% KI)	25,9 vs 9,1 0,47 (0,36, 0,63)		12,5 vs 8,2 0,68 (0,49, 0,94)		24,8 vs 8,3 0,45 (0,34, 0,60)		[-----]
OS median månader HR (95% KI)	38,8 vs NR 0,96 (0,63, 1,47)				NA vs NA 0,63 (0,38, 1,03)		[-----]
OS längsta tillgängliga median uppföljningsperiod månader HR (95% KI)	NR vs 46,2 0,83 (0,58, 1,17)				NA vs NA 0,63 (0,38, 1,03)		[-----]

invPFS=progressionsfri överlevnad bedömd av prövare, ircPFS=progressionsfri överlevnad bedömd av oberoende granskningskommitté, OS=total överlevnad, HR=hasardkvot, ISD=individual starting dose / individuell startdos, NA=not available / inte tillgängligt, NR=not reached / ej uppnått

Median uppföljningstid 26,1 månader (ATHENA-MONO, DCO mars 2022) för rukaparib invPFS, ircPFS, längsta uppföljningstid PFS, OS

Median uppföljningstid ej angivet (ATHENA-MONO, DCO mars 2023 för rukaparib längsta uppföljningstid OS

Median uppföljningstid 11,2 månader (PRIMA (ISD), DCO maj 2019) för niraparib invPFS, ircPFS

Median uppföljningstid 17,0 månader (PRIMA (ISD), DCO november 2019) för niraparib för längsta uppföljningstid PFS.

Median uppföljningstid 27,5 (niraparib) vs 27,5 månader (placebo) (PRIME DCO september 2021) för niraparib invPFS, ircPFS, längsta uppföljningstid PFS, OS, längsta uppföljningstid OS.

I jämförelsen mellan rukaparib och niraparib konstaterar företaget att NMA inte visar på några statistiskt signifikanta skillnader avseende effekt. Som framgår av analysen finns det numeriska men inga statistiskt signifikanta skillnader avseende PFS eller OS.

6.2.2 Matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC)

Företaget har under utredningen kompletterat sin ansökan med en förankrad MAIC. Analysen föregicks av en systematisk litteraturoversikt (SLR) där åtta kliniska studier identifierades. Utifrån studiedesign, baslinjeegenskaper, inklusionskriterier, behandlingsscheman och definitioner för utfallsmått utvärderades genomförbarheten. ATHENA-MONO [7, 16] för rukaparib och PRIMA [17, 18] för niraparib identifierades som lämpade för den indirekta jämförelsen. Företaget anger att väsentlig heterogenitet observerades mellan behandlingsarmarna i ATHENA-MONO och PRIMA-studierna avseende viktiga karaktäristika. På grund av skillnader i inklusions/exklusionskriterier och obalans i viktiga effektmodifierare anser företaget att en NMA (utan justering av olikheter) mellan dessa två studier kan leda till bias vid uppskattning av en den relativa effekten. Därför genomfördes parvisa analyser mot PRIMA i form av en förankrad MAIC.

Individuella patientdata för rukaparib hämtades från senaste datauttaget 17 maj 2024 för PFS, medan data för OS togs från ett tidigare datauttag, 9 mars 2023. Företaget har uppgett att OS inte var tillgängligt vid det senaste datauttaget. Effektdata både avseende PFS och OS för niraparib från PRIMA hämtades från det senaste datauttaget 8 april 2024.

Data från enskilda patienter i ATHENA-MONO justerades för att bättre matcha de baslinjekaraktäristika som rapporterats för patientpopulationen i PRIMA. Effektpåverkande variabler

som identifierades och viktades var [-----].

Den indirekta relativa effekten av rukaparib vs niraparib beräknades utifrån den justerade hasardkvoten mellan rukaparib- och placeboarmarna i ATHENA-MONO dividerat med den publicerade hasardkvoten mellan niraparib- och placeboarmarna i PRIMA. Tabell 7 presenterar baslinjeegenskaperna för rukaparib- och placeboarmarna i ATHENA-MONO-studien före och efter matchning, i jämförelse med niraparib- och placeboarmar i PRIMA.

Tabell 7. Baslinjekaraktäristika för ITT-populationen i ATHENA-MONO före och efter justering jämfört med baslinjekaraktäristika i PRIMA

Baslinjekaraktäristika		Rukaparib, ATHENA MONO ITT, (n=427)	Rukaparib, ATHENA MONO ITT, Viktad (ESS=232,59)	Niraparib, PRIMA ITT, (n=487)	Placebo, ATHENA MONO ITT, (n=111)	Placebo, ATHENA MONO ITT, Viktad (ESS=65,87)	Placebo, PRIMA ITT, (n=246)
Riskkategori	Hög	73,3%	[-----]	100,0%	76,9%	[-----]	100,0%
Ålder	≤ 62	54,8%	[-----]	50,0%	55,9%	[-----]	50,0%
ECOG	0	69,1%	[-----]	69,2%	68,5%	[-----]	70,7%
	1	30,7%	[-----]	30,8%	31,5%	[-----]	29,3%
Tumörlokalisering	Äggstockar	78,7%	[-----]	79,7%	76,6%	[-----]	81,7%
	Äggledare	11,7%	[-----]	13,3%	16,2%	[-----]	13,0%
	Peritoneal	9,6%	[-----]	7,0%	7,2%	[-----]	5,3%
FIGO-stadium	III	75,6%	[-----]	65,3%	70,3%	[-----]	64,2%
	IV	24,4%	[-----]	34,7%	29,7%	[-----]	35,8%
Histologi	Serös	89,9%	[-----]	95,5%	95,5%	[-----]	93,5%
	Endometroid	3,0%	[-----]	2,3%	0,9%	[-----]	3,7%
	Blandad / annan	7,0%	[-----]	2,3%	3,6%	[-----]	2,4%
Neoadjuvant kemoterapi	Ja	51,1%	[-----]	66,1%	51,4%	[-----]	67,9%
	Nej	48,9%	[-----]	33,9%	48,6%	[-----]	32,1%
Svar efter kemoterapi	Ingen sjukdom eller komplett svar (CR)	69,8%	[-----]	69,2%	67,6%	[-----]	69,9%
	Partiellt svar (PR)	17,8%	[-----]	30,8%	19,8%	[-----]	30,1%
	Ej tillgängligt	12,2%	[-----]	0,0%	12,6%	[-----]	0,0%
Antal cykler platinumbaserad kemoterapi	6	66,7%	[-----]	72,9%	69,4%	[-----]	73,3%
	≥7	33,3%	[-----]	27,1%	30,6%	[-----]	26,7%
CA-125	≤ ULN	86,9%	[-----]	93,0%	90,1%	[-----]	92,6%
	> ULN	13,1%	[-----]	7,0%	9,9%	[-----]	7,4%
HRD och BRCA-mutationsstatus	HRD	43,3%	[-----]	50,7%	44,1%	[-----]	51,2%
	HRD, BRCA	21,3%	[-----]	31,2%	21,6%	[-----]	28,9%
	HRD, BRCAwt	22,0%	[-----]	19,5%	22,5%	[-----]	22,4%
	HRP	44,3%	[-----]	34,7%	44,1%	[-----]	32,5%
	HRD okänd	12,4%	[-----]	14,6%	11,7%	[-----]	16,3%

Företaget har inkommit med resultat för ITT- och HRD-kohorterna. Nedan presenteras endast resultat från ITT-kohorten, då det är den patientgrupp som är relevant för ansökan. ATHENA-MONO inkluderade 427 patienter i rukaparibarmen och 111 patienter i placeboarmen. Justeringen resulterade i en effektiv patientstorlek (ESS) på [---] för rukaparib, motsvarande [---] procent av rukaparib, och en ESS på [---] för placebo motsvarande [---] procent av placebo. ESS indikerar grad av överlappning mellan de studier som jämförs.

Resultat av justerade indirekta jämförelser (förankrad MAIC) av studieresultat från ATHENA-MONO och PRIMA ger en hasardkvot på [-----] och [-----] för invPFS respektive OS. Justerade hasardkvoter är mindre än ett och indikerar en numerisk fördel för rukaparib jämfört med niraparib för både PFS och OS. Företaget anger att ett övre 95%-igt konfidensintervall under ett visar på en betydande effektfördel till förmån för rukaparib jämfört med niraparib avseende PFS. I tabell 8 redovisas en resultaten från MAIC.

Tabell 8. Översikt över PFS och OS före respektive efter viktning

MAIC ATHENA-MONO (rukaparib) vs PRIMA (niraparib)	invPFS Hasardkvot (95% KI)	OS Hasardkvot (95% KI)
Ojusterad	[-----]	[-----]
Viktad	[-----]	[-----]

invPFS=progressionsfri överlevnad bedömd av prövare, OS=total överlevnad, MAIC=Matchad indirekt jämförelse

TLV:s diskussion

I avsaknad av direkt jämförande studier mellan rukaparib och niraparib har den relativa behandlingseffekten utvärderats genom ITC:s i form av NMA och förankrad MAIC.

Indirekta jämförelser är generellt förknippade med höga osäkerheter och kan inte uppnå samma evidensgrad som direkt jämförande studier. Grad av osäkerhet varierar bland annat beroende på typ av ITC och likheter / skillnader avseende patientkaraktäristika, studiedesign, mätmetoder och definition av utfallsmått mellan studierna.

En NMA kombinerar direkta och indirekta jämförelser över ett nätverk av behandlingar i en analys. Data från hela nätverket av studier används som underlag för varje parvis jämförelse. Tillförlitligheten i en NMA bygger på antagandet om att studierna som ingår i analysen är tillräckligt lika avseende viktiga faktorer som kan påverka den relativa effekten. I NMA som företaget har tagit fram och baserar den relativa effekten på ingår ATHENA-MONO (rukaparib), PRIMA (niraparib) och PRIME (niraparib). Utifrån patientkaraktäristika har företaget utvärderat heterogeniteten mellan patientpopulationerna. Företaget konkluderar att patientpopulationerna överlag är jämförbara. Skillnader observerades bland annat avseende ålder (yngre i PRIME vs PRIMA och ATHENA-MONO) och ECOG-status (sämre i PRIME vs PRIMA och ATHENA-MONO). Även skillnader avseende inklusionskriterier såsom svar efter första linjens behandling och definitionen av svar fanns mellan rukaparib-studien och niraparib-studierna. Det bedöms vara osäkert om och hur dessa skillnader påverkar jämförelsen mellan rukaparib och niraparib. Resultaten måste därför tolkas med försiktighet. Företaget har inte tagit med OS-data från PRIMA, utan enbart data från PRIME i analysen. TLV konstaterar att PRIMA som är den pivotala studien för niraparib har längst uppföljningstid och mogna OS-data att tillgå. I NMA framgår inte varför OS-data från PRIMA är exkluderade från analysen och på fråga från TLV har företaget inte kunnat uppge någon orsak. Företaget ansåg MAIC som mer lämplig än NMA pga. heterogenitet i effektmodifierare. TLV noterar även att PFS-data från PRIMA härrör från det första datauttaget. Att väsentliga data från en av de ingående studierna i nätverket inte är inkluderade bidrar till en obalans i analysen.

Vid MAIC görs en parvis analys mellan två studier. En MAIC kan vara förankrad dvs. det finns en gemensam komparator eller oförankrad dvs. en gemensam komparator saknas. En MAIC innebär att variabler av prognostisk betydelse samt effektmodifierare justeras för att minska eller ta bort skillnader i baslinjekarakteristika mellan de ingående studierna. Matchning syftar till att utfallen av behandlingarna ska kunna jämföras hos mer likvärdiga studiepopulationer. I den förankrade MAIC som företaget har utfört uppskattas den relativa effekten utifrån en jämförelse mellan ATHENA-MONO (rukaparib) och PRIMA (niraparib). Företaget har i MAIC identifierat och justerat för [---] effektmodifierare. Efter justering var patientpopulationerna balanserade med avseende på {-----}

-----]. Vid MAIC krävs en avvägning avseende vilka kovariater som justeras. Att justera för alla prognostiska parametrar och effektmodifierare kan leda till att den effektiva patientstorleken reduceras så pass mycket att jämförelser inte längre blir tekniskt möjliga att genomföra eller slutsatser inte längre blir tillförlitliga. Efter viktning i företagets analys reducerades den effektiva patientstorleken med omkring [----] procent, vilket kan indikera på en viss heterogenitet mellan populationerna i ATHENA-MONO och PRIMA.

I NMA har företaget för niraparib utgått från ISD-populationen och i MAIC har företaget utgått från ITT-populationen. ISD-populationen bestod av patienter som hade en individuell anpassad startdos (en andel startade på 200 mg och en andel startade på 300 mg) beroende på patientens kroppsvikt och trombocytantal. ITT-populationen bestod av patienter som erhöll en fast startdos (FSD) och patienter som erhöll en individuell startdos (ISD). I kostnadsjämförelsen har TLV utgått från ISD-populationen då denna avspeglar vad som står i produktresumén och klinisk praxis. Dock anser inte TLV att skillnaden i populationer i NMA och MAIC har betydelse för bedömningen av den relativa effekten mellan rukaparib och niraparib.

Det underlag som ingår i ITC:n spelar roll för validering av utfallet. Mogna data ökar tillförlitligheten i resultaten. Vid senaste interimanalysen av OS i ATHENA-MONO var data för omogna för att kunna dra några säkra slutsatser avseende överlevnaden. Detta är en osäkerhetsfaktor som även inkorporeras i de indirekta jämförelserna. För att ytterligare utvärdera effekten av rukaparib har EMA angett att företaget ska lämna in den slutliga OS-analysen till den 30 juni 2027.

I jämförelsen mellan rukaparib och niraparib i NMA finns numeriska men inga statistiskt signifikanta skillnader avseende PFS eller OS i de analyserade patientpopulationerna. De numeriska skillnaderna pekar inte i någon entydig riktning för rukaparib eller niraparib. Konfidensintervallen för samtliga utfallsmått är breda och korsar ett. I MAIC visar den indirekta jämförelsen en signifikant effektfördel för rukaparib avseende PFS i ITT-populationen, men inga signifikanta skillnader avseende övriga effektmått. Resultat från de indirekta jämförelserna ger inte stöd för att det skulle finnas någon betydande skillnad i effekt mellan behandlingarna. I tillägg tillhör rukaparib och niraparib samma läkemedelsklass, PARP-hämmare, vilket ger stöd för ett antagande om jämförbar effekt.

TLV:s bedömning:

Den relativa effekten mellan rukaparib och niraparib är baserad på indirekta jämförelser (NMA + MAIC). Utifrån underlaget finns det inte någon evidens för att någon av PARP-hämmarna skulle vara överlägsen den andra. TLV betraktar därför behandlingseffekten med rukaparib och niraparib som jämförbar för aktuell patientpopulation.

7 Hälsöekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse mellan Rubraca och Zejula. Kostnadsjämförelsen utgår från en ettårig tidshorisont och inkluderar läkemedelskostnader och monitoreringskostnader.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att TLV bedömer att Rubraca har jämförbar effekt med Zejula baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse.

7.2 Kostnader

7.2.1 Dosering

Första linjens underhållsbehandling med Rubraca

Rekommenderad dos av Rubraca är 600 mg två gånger dagligen, vilket motsvarar en total dygnsdos på 1 200 mg. Patienter kan fortsätta behandlingen tills sjukdomsprogress, oacceptabel toxicitet eller avslutande av två års behandling [3].

Första linjens underhållsbehandling med Zejula

Rekommenderad startdos av Zejula är 200 eller 300 mg en gång dagligen. För patienter som väger ≥ 77 kg och har ett trombocytantal vid baseline på $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ är rekommenderad startdos av Zejula 300 mg. Det rekommenderas att behandlingen fortsätter fram till sjukdomsprogression eller toxicitet [19].

Biverkningshantering

Behandlingsuppehåll och/eller dosjusteringar rekommenderas för att hantera biverkningar och sammanfattas i Tabell 9 [3, 19].

Tabell 9: Rekommenderade dosjusteringar av Rubraca och Zejula vid biverkningar

	Rubraca	Zejula	
Startdos	300 mg x 4	100 mg x 3	100 mg x 2
1:a dosreduktion	250 mg x 4	100 mg x 2	100 mg x 1
2:a dosreduktion	200 mg x 4	100 mg x 1	Behandlingsstopp
3:e dosreduktion	300 mg x 2	Behandlingsstopp	

7.2.2 Kostnader för läkemedlet

I Tabell 10 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets kostnadsjämförelse. Rubraca finns i tre styrkor (200, 250 och 300 mg). Samtliga förpackningar innehåller lika många tabletter (60 st) och har samma ansökta AUP. Rubraca redovisas därför enbart i styrkan 300 mg. Det finns bara en styrka av Zejula (100 mg) men två förpackningsstorlekar (56 respektive 84 st). Företagets kostnadsjämförelse utgår från den större förpackningen som har lägst AUP per kapsel.

Tabell 10: Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Rubraca	Filmragerade tabletter	300 mg	60 st	19 493,52 kr
Zejula	Kapslar	100 mg	84 st	54 730,75 kr

Företaget har redovisat läkemedelskostnaderna för Rubraca och Zejula på månadsbasis (30 dagar). Läkemedelskostnaden för Rubraca är 38 987 kronor per månad (AUP) baserat på den

rekommenderade dagliga dosen (1 200 mg). Läkemedelskostnaden för Zejula är 58 640 kronor per månad (AUP) baserat på det övre spannet av den rekommenderade dagliga dosen (300 mg).

7.2.3 Monitoreringskostnader

Företaget har inkluderat monitoreringskostnader i sin analys och argumenterar för att det finns skillnader i dessa mellan Rubraca och Zejula. Blodstatus ska kontrolleras för de som behandlas med både Rubraca och Zejula, men mindre frekvent för de som behandlas med Rubraca. Patienter som får Zejula ska därutöver kontrollera sitt blodtryck varje vecka de första två månaderna och sedan fortsätta på månadsbasis [3, 19]. Monitoreringskostnaderna för respektive läkemedel visas i Tabell 11. Kostnaderna har hämtats från Södra Sjukvårdsregionens prislista från 2024 och Karolinska universitetssjukhuset prislista för Laboratoriemedicinsk service från 2024^{24 25 26} [20, 21].

Tabell 11: Monitoreringskostnader för Rubraca och Zejula under första året

Läkemedel	Behandlingsförberedelse	Cykel 1	Cykel 2	Cykel 3-12	Kostnad för år 1
Rubraca	2 516 kr	2 516 kr	2 516 kr	2 516 kr per cykel	32 708 kr
Zejula	2 976 kr	11 904 kr	11 178 kr	2 976 kr per cykel	55 818 kr

TLV:s diskussion

Behandlingslängd

Produktresumén för Rubraca respektive Zejula beskriver att behandling ska fortgå fram till progression eller oacceptabel toxicitet [3, 19]. Patienter som inte progredierat eller upplevt oacceptabla biverkningar kan även avbryta behandling med Rubraca efter två år. Mot bakgrund av att TLV bedömer att Rubraca har jämförbar effekt med Zejula antas tiden till sjukdomsprogress vara samma. Behandlingslängden antas därför i sin tur vara samma för Rubraca och Zejula. Företagets val av en ettårig tidshorisont i analysen bedömer TLV som rimligt.

Läkemedelskostnader

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget som marknadsför Rubraca. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse. I sidoöverenskommelsen har parterna enats om att företaget ska ersätta regionerna med en del av läkemedelskostnaderna för Rubraca. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Rubraca inom läkemedelsförmånerna från den 1 februari 2025. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Även Zejula omfattas av en sidoöverenskommelse som innebär att kostnaden för användning minskar. Denna har TLV tillfört ärendet. Av sidoöverenskommelsen framgår att företaget ska betala en återbäring till regionerna och vad som utgör kostnad efter återbäring. TLV bedömer att uppgiften om kostnad efter återbäring i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess (enligt 30 kap. 23 § OSL). Uppgiften bedöms inte kunna lämnas ut till ansökande företag på grund av sekretess (enligt 10 kap. 3 § OSL). Sökanden har således inte tagit del av uppgiften. TLV:s hälsoekonomiska analys baseras sammanfattningsvis på de faktiska kostnaderna för Zejula.

Dosering av Rubraca

Det förekom dosreduktioner av Rubraca inom ramen för ATHENA-MONO [7]. Genomsnittlig relativ dosintensitet (RDI) var 82 procent. TLV bedömer att den RDI som uppmättes i

²⁴ Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2024. Produktkod: BLÄK01Å (Onkologi)

²⁵ Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2024. Primärvård/allmänmedicin inklusive BVC/MVC; "Provtagning (t ex PT-prov), besök som görs utan samband med annan öppen eller sluten vård".

²⁶ Nationell prislista för Laboratoriemedicinsk service, Karolinska universitetssjukhuset. Produktkoder: B BLOD, B NEU 01, P KREA 01, P ALAT 01, P ASAT 01.

ATHENA-MONO bättre återspeglar hur Rubraca kommer att användas i klinisk praxis och således även bör ligga till grund för beräkning av läkemedelskostnaderna. Priset för Rubraca är dock samma för samtliga styrkor. Läkemedelskostnaden för Rubraca påverkas således endast när antalet tabletter som tas per dag ändras. Detta sker vid tredje dosreduktionen och senare samt vid eventuella dosuppehåll. Företaget har, på TLV:s begäran, inkommit med detaljerade RDI-data som enbart tar hänsyn till dosjusteringar som påverkar läkemedelskostnaden. TLV justerar läkemedelskostnaden för Rubraca med denna RDI som uppgår till [--] procent.

Dosering av Zejula

Det skedde även dosreduktioner av Zejula i PRIMA till följd av toxicitet från den ursprungliga fixerade startdosen på 300 mg. En protokolljustering som innefattade en individuell startdos av Zejula introducerades i PRIMA med syftet att försöka minska förekomsten av allvarliga biverkningar såsom trombocytopeni [10]. Rekommenderade dosen av Zejula har även anpassats till detta. Patienterna som fick den nya dosregimen i PRIMA startade i högre utsträckning på en lägre dos. Det var cirka 78 procent som startade på 200 mg och cirka 22 procent som startade på 300 mg [22]. Genomsnittlig startdos blir 222 mg utifrån detta.²⁷ Det skedde dock fortfarande dosreduktioner vid den individuella startdosen. Medeldosen av Zejula vid individuell startdos var 162 mg, vilket motsvarar en RDI om 73 procent [22].²⁸ Företagets antagande om en daglig dos på 300 mg för Zejula bedömer TLV således vara en överskattning.

Likt i tidigare utredning av Zejula (dnr 3773/2020) anser TLV att det är relevant att utgå från den individuella startdosen och även ta hänsyn till den RDI som uppmättes i PRIMA eftersom det bättre återspeglar hur Zejula används i klinisk praxis. TLV beräknar därför läkemedelskostnaderna för Zejula utifrån en daglig dos om 162 mg.

Företaget hänvisar till ett utlåtande från CHMP som lyfter att den kliniska effekten av Zejula vid lägre doser är osäker eftersom PRIMA inte var dimensionerad för att utvärdera effekten vid olika startdoser. Detta utlåtande lyftes även av TLV i utredningen av Zejula (dnr 3773/2020) men doseringen accepterades då trots osäkerheten. Vi finner inte skäl att frångå tidigare bedömning i denna utredning. Det har dessutom publicerats en annan studie vid namn PRIME sedan TLV:s utredning av Zejula som visar på bibehållen effekt även vid lägre doser av Zejula [15].

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att TLV bedömer att Rubraca har jämförbar effekt med Zejula antas tiden till sjukdomsprogress vara samma. Behandlingslängden antar därför TLV vara samma för Rubraca och Zejula.

Både sidoöverenskommelsen för Rubraca och sidoöverenskommelsen för Zejula har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget. Läkemedelskostnaderna som ligger till grund för TLV:s hälsoekonomiska utvärdering är de faktiska kostnaderna för Rubraca och Zejula.

TLV justerar läkemedelskostnaderna för RDI eftersom det bättre återspeglar hur Rubraca och Zejula kommer att användas i klinisk praxis. För Zejula justerar TLV även till den individuella startdosen.

Företagets antaganden om monitoreringskostnader bedömer TLV som rimliga. Produktresumén för Rubraca respektive Zejula stödjer att det föreligger viss skillnad i monitoreringsbehov till Rubracas fördel.

²⁷ 200 mg x 0,7821 + 300 mg x 0,2179 = 222 mg

²⁸ 222 mg x 0,73 = 162 mg

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

8.1 Företagets kostnadsjämförelse

8.1.1 Antaganden i företagets kostnadsjämförelse

- En tidshorisont på ett år.
- 360 dagar per år.
- Den dagliga dosen av Rubraca är 1 200 mg.
- Den dagliga dosen av Zejula är 300 mg.
- Monitoreringskostnader inkluderas och skiljer sig mellan Rubraca och Zejula.

8.1.2 Resultatet i företagets kostnadsjämförelse

Företagets kostnadsjämförelse visas i Tabell 12 nedan. Kostnaden för Rubraca är cirka 259 000 kronor lägre än kostnaden för Zejula. Läkemedelskostnaderna bidrar mest till skillnaden i kostnader mellan Rubraca och Zejula.

Tabell 12: Resultat i företagets kostnadsjämförelse, exklusive sidoöverenskommelse för Rubraca och Zejula, SEK.

	Rubraca	Zejula	Skillnad
Läkemedelskostnad	467 844 kr	703 681 kr	- 235 837 kr
Monitoreringskostnad	32 708 kr	55 818 kr	- 23 110 kr
Kostnader, totalt (1 år)	500 552 kr	759 499 kr	- 258 947 kr

8.2 TLV:s kostnadsjämförelse

Mot bakgrund av att den kliniska effekten antas vara jämförbar mellan Rubraca och Zejula har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. TLV:s kostnadsjämförelse inkluderar läkemedelskostnader och monitoreringskostnader för Rubraca och Zejula.

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse

- Den dagliga dosen av Zejula utgår från individuell startdos och justeras för den relativa dosintensitet som uppmättes i PRIMA (73 procent).
- Den dagliga dosen av Rubraca justeras för den relativa dosintensitet som uppmättes i ATHENA-MONO ([--] procent).
- 365,25 dagar per år.

8.2.2 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

TLV:s kostnadsjämförelse mellan Rubraca och Zejula exklusive sidoöverenskommelser presenteras i Tabell 13. Behandlingskostnaden för Rubraca är cirka [-----] kronor högre än den för Zejula utifrån AUP.

Tabell 13: Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse exklusive sidoöverenskommelser, SEK.

	Rubraca	Zejula	Skillnad
Läkemedelskostnad	[---]	383 732 kr	[---]
Monitoreringskostnader	32 708 kr	55 818 kr	- 23 110 kr
Kostnader, totalt (1 år)	[---]	439 550 kr	[---]

Kostnadsjämförelsen mellan Rubraca och Zejula inklusive sidoöverenskommelser presenteras i Tabell 14. Behandlingskostnaden för Rubraca överstiger inte den för Zejula om sidoöverenskommelserna tas med i beräkningarna.

Tabell 14: Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse inklusive sidoöverenskommelser, SEK.

	Rubraca	Zejula	Skillnad
Läkemedelskostnad	[---]	[---]	[---]
Monitoreringskostnader	32 708 kr	55 818 kr	- 23 110 kr
Kostnader, totalt (1 år)	[---]	[---]	[---]

8.2.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	Kostnadsjämförelsen inkluderar relevanta kostnadsposter som speglar förväntad användning i klinisk praxis.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		i) Relativ effekt ii) Klinisk effekt av Zejula vid en lägre dos
i)	Hög	Den relativa effekten baseras på indirekta jämförelser, vilket alltid är förenat med mycket höga osäkerheter. Resultaten utifrån de indirekta jämförelserna visar inte tydligt att någon av PARP-hämmarna skulle ha bättre effekt än den andra. Det finns inte heller någon tydlig biologisk rationalitet för att så skulle vara fallet. Det är därför rimligt att utgå från jämförbar effekt.
ii)	Medelhög	Det föreligger viss osäkerhet angående antaganden om dosering av Zejula. PRIMA var inte dimensionerad för att utvärdera den kliniska effekten av Zejula vid olika startdoser.
3. Kostnadsjämförelsens precision: samlad bedömning av 1. och 2.	Låg	Behandlingskostnaden för Rubraca överstiger inte den för Zejula när TLV beaktar respektive sidoöverenskommelse. Det finns osäkerheter i vissa enskilda antaganden men eventuella justeringar av dessa skulle vara till Rubracas fördel. Kostnadsjämförelsens sammanvägda osäkerhet är därför låg.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

Företaget har ansökt om en förmånsbegränsning i enlighet med följande. Subventioneras endast som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadium III och IV) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer som har pågående respons (fullständig eller partiell) efter avslutad första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Rubraca och Zejula har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget som marknadsför Rubraca. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse. I sidoöverenskommelsen har parterna enats om att företaget ska ersätta regionerna med en del av läkemedelskostnaderna för Rubraca. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Rubraca inom läkemedelsförmånerna från den 1 februari 2025. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Regionerna och företaget som marknadsför Zejula har sedan tidigare tecknat en sidoöverenskommelse (dnr 2022/2019). Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användning av Zejula inom läkemedelsförmånerna minskar.

TLV har tillfört sidoöverenskommelsen för Zejula till detta ärende. Av sidoöverenskommelsen framgår att företaget ska betala en återbäring till regionerna motsvarande skillnaden mellan AUP och läkemedlets kostnad efter återbäring. TLV bedömer att uppgiften om kostnad efter återbäring i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess enligt 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) (OSL). Uppgiften bedöms därför inte kunna lämnas ut till ansökande företag på grund av sekretess enligt 10 kap. 3 § OSL. Sökanden har således inte tagit del av uppgiften.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskosten för Rubraca inte överstiger motsvarande kostnad för Zejula, med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelserna för Rubraca och Zejula.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Rubraca ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning och villkor. Ansökan föreslås därför bifallas med begränsning och villkor.

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

10 Referenser

1. E. Åvall Lundqvist, "Ovarialcancer Tumör i äggstockarna", Internetmedicin, 2024-04-23. Available: <https://www.internetmedicin.se/gynekologisk-onkologi/ovarialcancer>
2. RCC, "Nationellt vårdprogram Äggstockscancer med epitelial histologi", Version 4.2, 2023-04-11
3. EMA, "Rubraca: EPAR - Product Information (Produktresumé)" 2024-04-03.
4. EMA, "Rubraca: EPAR – Medicine Overview EMEA/H/C/004272", 2023-11-23.
5. EMA, "Rubraca: EPAR - Public assessment report Procedure No. EMEA/H/C/004272/II/0036", 2023-10-12.
6. B.J. Monk et al., "ATHENA (GOG-3020/ENGOT-ov45): a randomized, phase III trial to evaluate rucaparib as monotherapy (ATHENA-MONO) and rucaparib in combination with nivolumab (ATHENA-COMBO) as maintenance treatment following front-line platinum-based chemotherapy in ovarian cancer." *Int J Gynecol Cancer*, 2021; 31(12): 1589-1594.
7. B.J. Monk et al., "A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45)." *J Clin Oncol*, 2022; 40(34): 3952-3964.
8. E.A. Eisenhauer et al., "New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).", *European J Cancer*, 2009; 45(2): 228-47.
9. G.J.S. Rustin et al., "Definitions for Response and Progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by GCIg.", *Int J Gynecol Cancer*, 2011; 21(2): 419-23.
10. A. Gonzalez-Martin et al., "Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer", *N Engl J Med*, 2019; 381(25): 2391-2402.
11. R.E. O'Cearbhaill et al., "Efficacy of niraparib by time of surgery and postoperative residual disease status: a post hoc analysis of patients in the PRIMA/ENGOTOV26/GOG-3012 study.", *Gynecol Oncol*, 2022; 166(1): 36-43.
12. T.J. Herzog TJ et al., "Optimizing disease progression assessment using blinded central independent review and comparing it with investigator assessment in the PRIMA/ENGOT-ov26/GOG-3012 trial: challenges and solutions.", *Int J Gynecol Cancer*, 2023; 33(11): 1733-1742.
13. M.R. Mirza et al., "Prospective evaluation of the tolerability and efficacy of niraparib dosing based on baseline body weight and platelet count: Results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial.", *Cancer*, 2023;129(12):1846-1855.
14. A. González-Martín et al., "Progression-free survival and safety at 3.5years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer." *Eur J Cancer*, 2023; 189: 112908.
15. N. Li et al., "Treatment With Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial.", *JAMA Oncol*, 2023; 9(9): 1230-1237.
16. Data on file, ATHENA-MONO, 2024-05-17
17. R.S. Kristeleit et al., "Oral Presentation: Interim Post-Progression Data and Updated Survival in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer in ATHENA-MONO", Society of Gynecologic Oncology (SGO) Annual Meeting, San Diego, California, USA, 2024-03-16.

18. B.J. Monk et al., "Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial", *Ann Oncol*, 2024; 35(11): 981-992.
19. EMA, "Zejula: EPAR - Product Information (Produktresumé) " 2024-01-08.
20. Södra Sjukvårdsregionen, "Regionala priser och ersättningar för Södra Sjukvårdsregionen 2024", 2024.
21. Karolinska Universitetssjukhuset, "Nationell Prislista För Laboratoriemedicinsk Service", 2024.
22. EMA, "Zejula: EPAR - Public assessment report Procedure No EMEA/H/C/004249/II/0019", 2020.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.